Boehringer Ingelheim

第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	テルミサルタン+アムロジピンベシル酸塩+ヒドロクロロチアジド
剤形・含量：	錠剤（配合錠）・1 錠中テルミサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド 80 mg/ 5 mg/ 12.5 mg
文書名：	2.4 非臨床試験の概括評価
文書作成日：	22 March 2016

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 5
2.1 単剤の薬効薬理 5
2.1.1 テルミサルタン 5
2.1.2 アムロジピン 5
2.1.3 HCTZ 6
2.2 2 剤併用の薬効薬理 7
2.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用 7
2.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用 7
2.2.3 アムロジピンと HCTZ 併用 8
2.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用の薬効薬理 8
2.4 安全性薬理 9
3. 薬物動態試験 10
3.1 単剤の薬物動態及び薬物代謝 10
3.1.1 テルミサルタン 10
3.1.2 アムロジピン 10
3.1.3 HCTZ 11
3.2 2 剤併用の薬物動態及び薬物代謝 11
3.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用 11
3.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用 12
3.2.3 アムロジピンと HCTZ 併用 13
3.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用 13
4. 毒性 14
4.1 単剤の反復経口投与毒性試験 14
4.1.1 テルミサルタン 14
4.1.2 アムロジピン 14
4.1.3 HCTZ 15
4.2 2 剤併用の反復経口投与毒性試験 15
4.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用 15
4.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用 15
4.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用 15
4.4 不純物の毒性試験 17
5. 総括及び結論 18

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ACE	angiotensin I-converting enzyme	アンジオテンシン I 変換酵素
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗剤
AT_1	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II タイプ 1
AUC	area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca^{++}	Calcium ion	カルシウムイオン
C_{max}	maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
SHR	spontaneously hypertensive rat	高血圧自然発症ラット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 非臨床試験計画概略

本剤はアンジオテンシン II タイプ I（AT_1）受容体拮抗薬（ARB）であるテルミサルタンとカルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩（アムロジピン）及び利尿薬のヒドロクロロチアジド（HCTZ）の配合剤である。テルミサルタンは，高血圧症患者において 1 日 1 回，20～80 mg の用量範囲で良好な降圧効果と安全性が認められ，本邦において 2002 年 10 月に承認された。アムロジピンは高血圧症患者において 1 日 1 回，2.5～5 mg の用量範囲で 24 時間にわたり降圧効果と抗狭心症効果を示すことが明らかにされ，1993 年 10 月に承認された。また，2009 年 2 月に最大用量として 10 mg，1 日 1 回投与が追加承認された。HCTZ は 1 日 1～2 回，25～100 mg の用量範囲で良好な降圧効果と安全性が認められ，本邦において 1959 年から発売されている。ただし，高血圧症に用いる場合には少量から投与することとされている。

また，テルミサルタン／アムロジピン配合錠（ミカムロ配合錠 AP・BP）は 1 日 1 回，テルミサルタン／アムロジピンとして 40 mg/5 mg（AP）又は 80 mg/5 mg（BP）の用量で，本邦においてそれぞれ 2010 年 7 月及び 2012 年 12 月に承認された。テルミサルタン／HCTZ 配合錠（ミコンビ配合錠 AP・BP）は 1 日 1 回, テルミサルタン／HCTZ として 40 mg/12.5 mg（AP）又は 80 mg/12.5 mg（BP）の用量で，本邦において AP 及び BP 共に 2009 年 4 月に承認された。

本配合剤は，既承認の 2 剤配合剤であるミカムロ配合錠 BP あるいはミコンビ配合錠 BP に，それぞれ既承認の HCTZ あるいはアムロジピン単剤を組み合わせたものである。

本配合剤を対象とした非臨床薬理試験は，各単剤の薬理作用機序を考慮した上で実施しなかった。臨床試験において，テルミサルタンとアムロジピン及び HCTZ の配合剤投与（ミカムロ配合錠+HCTZ あるいはミコンビ配合錠+アムロジピン）より各薬剤が互いに体内動態へ影響しないことが示され，薬物間相互作用に起因すると思われる副作用もみられなかった。この成績と各単剤投与並びにテルミサルタン／アムロジピン併用投与及びテルミサルタン／HCTZ 併用投与の毒性試験で得られた所見を併せ考え，本配合剤の非臨床毒性試験を実施しなくとも安全性の評価ができるものと判断された。

本提出資料においては，各単剤及び既承認のミカムロ配合錠及びミコンビ配合錠の非臨床試験成績について記載し，本配合剤の非臨床試験を実施しなくとも安全性上の懸念が生じないと判断される理由について考察する。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 薬理試験

テルミサルタンの薬理作用は，テルミサルタン単剤の申請時に評価された［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］。アムロジピンの薬理作用についても複数の公表文献に報告されている［CTD 4.3-19_R14-5209，CTD 4.3-17_R14-5205，CTD 4.3-18_R14-5206］。HCTZ の薬理作用についても公表文献に報告されている［CTD 4.3-20_R14-5324］。さらに，テルミサルタンとアムロジピンの併用時及びテルミサルタンと HCTZ の併用時の薬理作用についてはそれぞれの配合剤の申請時に評価されている［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部，CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］。

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤併用による新たな非臨床薬理試験は実施していないが，既存のデータに基づき 3 剤併用時の薬理作用について考察した。

2.1 単剤の薬効薬理

2.1.1 テルミサルタン

テルミサルタンは ARB で，AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。

血漿中レニン濃度による分類からそれぞれ高レニン，正常レニン及び低レニン型高血圧とされる腎血管性高血圧ラット，高血圧自然発症ラット（SHR），トランスジェニックラットに対して，テルミサルタンは経口投与により顕著な降圧作用を示し，連続投与による作用の減弱及び投薬終了によるリバウンド現象は示さなかった。また，レニンーアンジオテンシン系を亢進させたナトリウム欠乏カニクイザルに対しても用量依存的な降圧作用を示し，テルミサルタンは血漿レニン濃度及び動物種に依存することなく降圧作用を発現した。SHR 及びトランスジェニックラットの血圧に対する作用において，テルミサルタンはエナラプリル及びロサルタンよりも低用量から降圧作用を示し，その作用は持続的であった。SHR を用いた作用の持続性に関する検討において，テルミサルタンの降圧作用の持続はカンデサルタンと同等であった。高用量のテルミサルタンは，正常血圧動物に対して一過性の降圧作用を示したが，高血圧動物に対する降圧作用に比べ弱かった。［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］

2.1.2 アムロジピン

アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内へのカルシウムイオン（Ca^{++}）の流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。

アムロジピンは各種実験的高血圧動物（SHR，デオキシコルチコステロンアセテート（Deoxycorticosterone Acetate：DOCA）高血圧ラット，腎性高血圧ラット及びイヌ）においてニフェジピンと同等又はそれ以上の降圧作用を示し，その作用発現は緩徐で作用持続が長かった。心拍数は降圧作用を示す用量（ラット 3 mg/kg，イヌ 0.3 mg/kg，経口）ではほとんど影響はみられず，高用量で増加を示したが，この心拍数増加作用はニフェジピンより明らかに弱かった［CTD 4.3-19_R14-5209］。アムロジピンを連続経口投与しても降圧作用に耐性の発現はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また，脳卒中易発症高血圧ラットに 79 週間及び Dahl 食塩感受性（Dahl salt-sensitive：Dahl-S）ラットに 10 週間連続投与した試験で延命効果が認められた［CTD 4.3-17_R14-5205，CTD 4.3-18_R14-5206］。

SHR での試験では，アムロジピンの降圧効果の程度はニフェジピンの約 1.2 倍，ベラパミルの約 4 倍，ジルチアゼムの約 9 倍強力であり，ニカルジピンよりやや弱かった。また，いずれの薬物よりも作用発現は緩徐で，かつ持続的であった［CTD 4.3-19_R14-5209］。

2.1.3 HCTZ

HCTZ はチアジド系の利尿剤であり，降圧及び利尿効果をあらわす。利尿作用は腎遠位曲尿細管からの Na^+-Cl^-共輸送の阻害に基づき，腎からの Na^+，Cl^-，水の排泄が増加することによる。降圧作用は初期には循環血液量の減少により，長期には末梢血管の拡張によりあらわれると考えられている。医療現場においても広く患者に使用され，その降圧効果は実証されている［CTD 4.3-20_R14-5324］

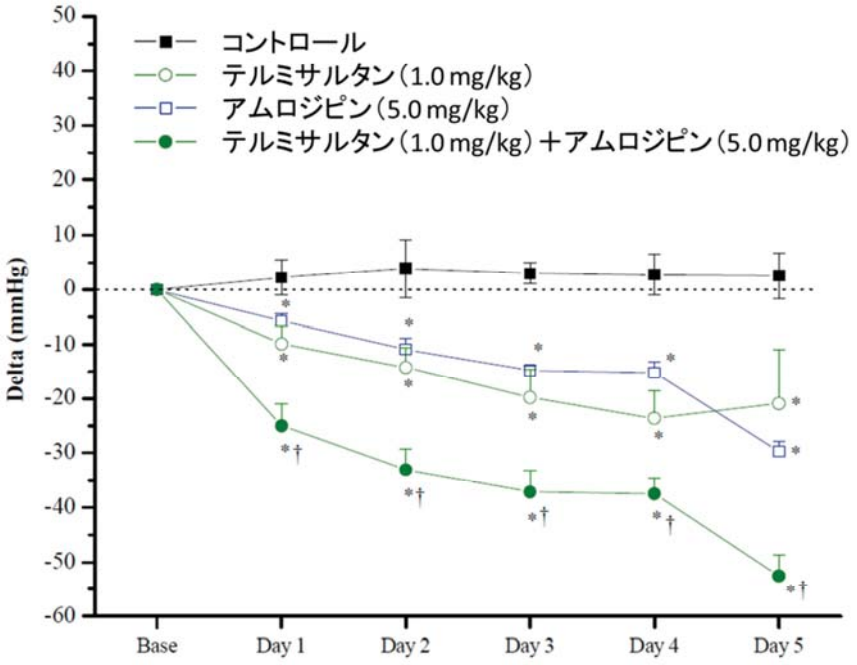
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2 2 剤併用の薬効薬理

2.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用

テルミサルタンは ARB で，AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。一方，アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内への Ca^{++}の流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現することから，両薬剤の作用部位は異なっている。

SHR において，それぞれ単独で同程度の血圧低下作用（約 25 mmHg）を示す。テルミサルタン（1 mg/kg）並びにアムロジピン（5 mg/kg）を併用投与したところ，それぞれの単独投与に比べて，強い血圧低下作用（約 50 mmHg）が得られた（図 2.2.1: 1）。このように，テルミサルタンとアムロジピンの併用では，単剤投与に比較して上乗せの降圧効果がみられた。［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部］



Delta：平均血圧変化量
N=5（平均 ± S.D.）
*p<0.05 vs コントロール； †p<.005 vs テルミサルタン若しくはアムロジピン

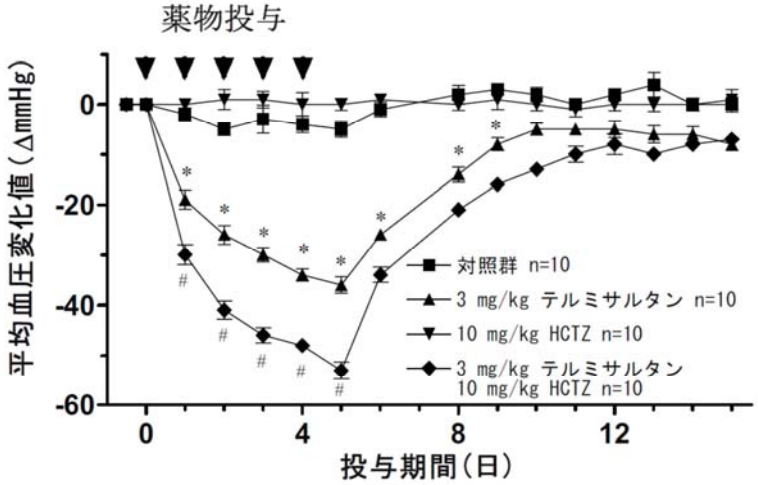
図 2.2.1: 1 SHR の血圧に対するテルミサルタンとアムロジピンの単独並びに併用投与による作用

2.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用

覚醒下の雄性 SHR を用いて，3 mg/kg のテルミサルタン，10 mg/kg の HCTZ あるいはその両方を 5 日間連続経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果，3 mg/kg のテルミサルタン単独経口投与は投与 5 日目に 36 mmHg の最大降圧作用を示した。HCTZ の単独投与では明らかな降圧作用は認められなかったが，テルミサルタンとの併用によりテルミサルタンの作用は明らかに増強し，最大降圧作用は 53 mmHg であった（図 2.2.2: 1）。以上のように，テルミサルタンと HCTZ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の併用により，単剤投与に比較して上乗せの降圧効果（相乗効果）がみられた。［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］



平均値 ± S.E.，N=10
対照群に対して，＊：p<0.05（Dunnett の検定）
3 mg/kg テルミサルタン投与群に対して，＃：p<0.05（Tukey-Kramer の検定）

図 2.2.2: 1　SHR の血圧に対するテルミサルタンと HCTZ との単独並びに併用投与による作用

2.2.3　アムロジピンと HCTZ 併用

アムロジピンと HCTZ 併用時の薬理学的作用を検討した非臨床試験に関する成績又は公表論文はないが，カルシウム拮抗薬と HCTZ の併用療法は，有効性の観点から有用な組み合わせであると考えられており，「高血圧治療ガイドライン 2014」において，2 剤併用療法の 1 つとして推奨されている［CTD 4.3-21_R14-5395］。また HCTZ と，アムロジピンと同じジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤であるニトレンジピンを併用した非臨床薬理試験においても，SHR において降圧作用の増強がみられることが明らかとなっている。これらのことから，アムロジピンと HCTZ の併用投与でも単剤投与に比較して，上乗せ効果がみられることが考えられる［CTD 4.3-16_R14-5194］。

2.3　テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用の薬効薬理

3 剤併用時における非臨床薬理試験は行っていないが，上記に述べたように単剤投与に比較して 2 剤併用においては上乗せの効果を示すこと，また少なくとも 1 剤が他の薬剤の効果を減弱させるような薬力学的な相互作用はないことが明らかとなっている。ARB であるテルミサルタンは AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を惹起する。カルシウム拮抗剤であるアムロジピンは，血管の細胞膜の電位依存性カルシウムチャネルに選択的に結合し，細胞内の Ca^{++}の流入を抑制することにより，血管を弛緩させ，降圧作用を発現する。HCTZ はチアジド系利尿剤で，初期には循環血液量の減少により，長期には末梢血管の拡張により降圧

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

作用を示すことが知られている。以上のように，3 剤は異なる作用機序によって降圧作用を示しており，さらに，3 剤併用においても薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（3.3 項参照）。また「高血圧治療ガイドライン 2014」では 2 剤の併用で降圧目標に達しない場合は，さらなる降圧効果を期待して 3 剤を併用することが推奨されており［CTD 4.3-21_R14-5395］，さらに M. Maladkar らの臨床研究でも，テルミサルタン 40 mg/アムロジピン 5 mg/HCTZ12.5 mg 配合剤投与は, テルミサルタン 40 mg/HCTZ12.5 mg 配合剤に比べて降圧効果が大きいことが示されている［CTD 4.3-22_P12-12403］。以上のことから，3 剤併用投与時の降圧作用は，単剤あるいは 2 剤併用の降圧作用に比べて降圧作用の増強が得られることが示唆される。

2.4 安全性薬理

本配合剤はテルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の各単剤における既承認の効能・効果及び用法・用量の組み合わせであることに加えて，各成分の薬理作用機序がそれぞれで異なっていること，各単剤で実施された一般薬理試験・安全性薬理試験で臨床における安全性を懸念させる所見がみられていないこと，各単剤で実施された一般薬理試験・安全性薬理試験で共通の変化がみられていないこと，各単剤で実施された反復投与毒性試験で共通の毒性標的臓器がみられていないこと，テルミサルタンと HCTZ，あるいはテルミサルタンとアムロジピンの併用投与による反復投与毒性試験において，単剤投与した場合と比べて新たな毒性所見がみられていないこと，さらにこれら 3 剤間には薬物動態学的相互作用が生じる可能性は極めて低いことを合わせ考えると，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤併用投与による安全性薬理試験を実施しなくとも安全性の評価は可能と判断され，ヒトに 3 剤を併用投与しても安全性薬理学的な懸念は生じないと結論付けられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 薬物動態試験

テルミサルタンの薬物動態については，テルミサルタン単剤の申請時に評価されている［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］。アムロジピンの薬物動態については，複数の公表文献に報告されている［CTD 4.3-08_R05-0399，CTD 4.3-07_R05-0398，CTD 4.3-09_R08-5707，CTD 4.3-11_R08-5710］。また HCTZ の薬物動態についても，複数の公表文献に報告されている［CTD 4.3-03_R96-0185, CTD 4.3-04_R99-0772，CTD 4.3-05_R99-0775］。さらに，テルミサルタンとアムロジピンの併用時及びテルミサルタンと HCTZ の併用時の薬物動態についてはそれぞれの配合剤の申請時に評価されている［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部，CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］。

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤併用による新たな非臨床薬物動態試験については今回実施しなかったが，既存のデータに基づき 3 剤併用時の薬物動態について考察した。

3.1 単剤の薬物動態及び薬物代謝

3.1.1 テルミサルタン

ラット及びイヌにおける[^{14}C]テルミサルタン経口投与後の吸収率は，それぞれ約 64%及び約 20%であった。また，ラットにおいて，非絶食下の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は絶食下の約 77%に低下し，食餌による吸収率の低下が認められた。

ラット及びイヌにおける[^{14}C]テルミサルタンの血漿蛋白結合率は 99%以上であった。また，[^{14}C]テルミサルタンのラット血球移行率は低かった。ラットに[^{14}C]テルミサルタンを経口投与後，放射能は全身に広範に分布し，特に消化管，肝臓において高濃度に存在したが，いずれも経時的に減衰し，特定組織への蓄積性は認められなかった。[^{14}C]テルミサルタンは胎盤を通過し，乳汁中に排泄された。

ラット及びイヌにおいて，テルミサルタンは主に腸管及び肝臓で代謝され，主に胆汁を介してアシルグルクロン酸抱合体として糞中に排泄された。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果，テルミサルタンによる CYP2C9 の弱い阻害が認められた。［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］

3.1.2 アムロジピン

静脈内投与後，イヌでは投与放射能の 45%，ラットでは 38%，マウスでは 25%，ヒトでは 62%が尿中に排泄された。残りは糞中に排泄された。同様のマスバランスが経口投与でもみられたことから，[^{14}C]アムロジピンは経口投与後ほぼ完全に吸収されることが示唆された［CTD 4.3-08_R05-0399］。ヒト尿中に 5%以下の未変化体しか排泄されないことから，アムロジピンは強く代謝を受けるものと考えられた。ヒトの主たる代謝は，ジヒドロピリジン環の酸化からさらに 2-アミノエトキシメチル側鎖の酸化的脱アミノ化あるいは 5-メトキシカルボン酸部分の脱エステル化された代謝物である［CTD 4.3-08_R05-0399，CTD 4.3-07_R05-0398］。これらの代謝物は，ラットやイヌでも認められるが，その割合はヒトに比べて低く，これらの動物種では主にジヒドロピリジン由来の代謝物が観察された［CTD 4.3-09_R08-5707，CTD 4.3-08_R05-0399，CTD

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3-07_R05-0398］。いずれの代謝物にも，カルシウム拮抗作用がほとんどないことが報告されている。経口投与後のバイオアベイラビリティは，それぞれヒトで 63%，イヌで 88%，マウスで 100%及びラットで 100%と高かった［CTD 4.3-08_R05-0399， CTD 4.3-11_R08-5710］。単回投与における平均血漿中半減期は，ヒトで 35 時間，イヌで 30 時間，ラットで 3 時間，マウスで 11 時間であった。アムロジピンは投与後，広く生体内に分布した（ヒト分布容積=21 L/kg）。［CTD 4.3-08_R05-0399］。［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部］

3.1.3 HCTZ

HCTZ のヒトにおけるバイオアベイラビリティは 71 ± 15%で［CTD 4.3-03_R96-0185］，クリアランスは 4.9 ± 1.1 mL/min/kg，分布容積は 0.83 ± 0.31 L/kg，血漿蛋白結合率は 58 ± 17%と報告されている［CTD 4.3-03_R96-0185］。ヒトにおいて二相性の消失パターンを示し，α 相，β 相の半減期はそれぞれ 1.73，13.1 時間であった［CTD 4.3-05_R99-0775］。また体内ではほとんど代謝されず，95%以上が未変化体として排泄された［CTD 4.3-05_R99-0775］。

3.2 2 剤併用の薬物動態及び薬物代謝

3.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用

テルミサルタンとアムロジピンは以下の 1）から 4）に示す特徴から，薬物動態学的薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

1) テルミサルタンとアムロジピンの血漿蛋白結合率が高いことから，両方の薬物ともに薬物相互作用の影響を受ける可能性があり，あるいはそれ自身が他の薬物を血漿蛋白質から解離させることが考えられる。しかし，テルミサルタンもアムロジピンも分布容積が大きいことから血漿蛋白からの解離に関する薬物相互作用は生じないと考えられる。事実，単独及び併用時の血漿蛋白結合率の変化を検討するための *in vitro* 試験において，テルミサルタン 200 ng/mL あるいはアムロジピン 20 ng/mL の血漿蛋白結合率（それぞれ 99.0%及び 92.4%）は，10,000 ng/mL のアムロジピンあるいは 1,000 ng/mL のテルミサルタン存在下においても変化しなかった（それぞれ 98.9%及び 92.3%）。
2) テルミサルタンのグルクロン酸抱合には複数の UGT 酵素が関与するが，アムロジピンは UGT 酵素に対する阻害作用を有さないので，テルミサルタンの代謝クリアランスを変化させることはないと考えられる。
3) 生理的 pH では，カチオン化合物であるアムロジピンはテルミサルタンの薬物動態に関与するアニオントランスポータに作用しないと考えられる。
4) テルミサルタンは CYP450 依存的な代謝を受けない。また，テルミサルタンはニフェジピンの CYP3A4 による酸化反応を 10 μM で 10%以下の抑制を起こすと報告されているが，臨床使用においてテルミサルタンが 10 μM という高濃度（日本人健康成人における T80+A5 mg 絶食時投与後のテルミサルタンの最高血漿中濃度（C_{max}）［幾何平均値］の 8 倍以上）に至る可能性は低いと考えられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

臨床試験ではテルミサルタン及びアムロジピンが互いの薬物動態に及ぼす影響を検討した。T80 mg 投与後に対するテルミサルタン 80 mg／アムロジピン 10 mg（T80/A10 mg）投与後のテルミサルタンの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であった。一方，テルミサルタンの $C_{max,ss}$ は個体内変動が大きく（幾何変動係数［gCV］値 40%），幾何平均値の比の両側 90%信頼区間（76.3～103.7%）は生物学的同等性の基準を満たさなかったものの，T80 mg 投与後及び T80/A10 mg 投与後の平均血漿中濃度の推移，薬物動態パラメータは類似しており，テルミサルタンの個体内変動，個体間変動の大きさを考慮すると，アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの薬物動態への影響はほとんどないものと考えられた。A10 mg 投与後に対するアムロジピン 10 mg／テルミサルタン 120 mg（A10/T120 mg）投与後のアムロジピンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80～125%）の範囲内であり，テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの薬物動態への影響はほとんどないものと考えられた。［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部，CTD 4.3-15_R13-1488］

3.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用

絶食下の雄ラットにテルミサルタン懸濁液 3 mg/kg 単独（n=5），HCTZ 懸濁液 10 mg/kg 単独（n=5）又は両方を併用単回経口投与（n=5）すると，テルミサルタンの単独投与では，テルミサルタンの血漿中濃度は，約 5 時間後に最高血漿中濃度に達し，約 5 時間の半減期で消失した。HCTZ を併用投与したとき，テルミサルタンの血漿中濃度は，約 4 時間後に最高血漿中濃度に達し，約 11 時間の半減期で消失した。テルミサルタン単独投与群と HCTZ 併用投与群のテルミサルタンの血漿中濃度推移を比較すると，24 時間値を除いて大きな違いはなかった。また，HCTZ を単独投与したとき，HCTZ の血漿中濃度は，約 2 時間後に最高血漿中濃度に達し，約 4 時間の半減期で消失した。テルミサルタンを併用投与したとき，HCTZ の血漿中濃度は，約 2 時間後に最高血漿中濃度に達し，約 5 時間の半減期で消失した。HCTZ を単回経口投与したときとテルミサルタン及び HCTZ を併用投与したときの HCTZ の血漿中濃度推移は類似していた。

以上より，ラットにおいてテルミサルタン及び HCTZ 併用による薬物動態における相互作用は認められなかった。

テルミサルタン単剤申請時のヒトヘパトサイトを用いた試験成績から，テルミサルタンの代謝クリアランスはグルクロン酸抱合に大きく依存していることが知られている［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］。そこでテルミサルタンのグルクロン酸抱合に与える HCTZ の影響を，*in vitro* においてヒト肝及び腎ミクロソームを用いて検討した。この結果，HCTZ は 1 – 100 µM の濃度でテルミサルタンのグルクロン酸抱合に対して影響を与えなかった。HCTZ は臨床上 25 – 200 mg で使用されており，その治療濃度域が 0.17 – 0.5 µM であることを考慮すると，HCTZ は臨床治療濃度域ではテルミサルタンの代謝クリアランスに影響しないと考えられた。［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部，CTD 4.3-14_R13-1485］

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.2.3 アムロジピンと HCTZ 併用

アムロジピンと HCTZ を投与した場合の薬物動態試験は行っていないが，HCTZ はほとんど代謝されることなく尿中へ排泄され，未変化体の尿中排泄率は投与量の約 65～72%であること［CTD 4.3-04_R99-0772，CTD 4.3-05_R99-0775］，アムロジピンは肝臓においてほとんどが代謝され不活性な代謝物になり，尿糞中に排泄され，未変化体は尿中に投与量の約 5%が排泄されるのみ［CTD 4.3-08_R05-0399，CTD 4.3-09_R08-5707，CTD 4.3-10-R08-5708］であることから消失経路が異なる両剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

実際，アムロジピンと HCTZ との間の薬物間相互作用に関しては，外国人高血圧患者を対象とした臨床試験より，これら 2 剤併用による薬物動態に与える影響はほとんどみられなかったとの報告がなされている［CTD 4.3-02_P13-04222］。

3.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用

テルミサルタン，アムロジピン並びに HCTZ を投与した場合の薬物動態試験は行っていないが，テルミサルタンとアムロジピン間，テルミサルタンと HCTZ 間，アムロジピンと HCTZ 間で薬物相互作用がみられない，又は相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられることから，3 剤併用による薬物相互作用を引き起こす可能性も同様に低いと考えられる。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 毒性

本章においては，既承認時の申請概要書を基に，テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の各単剤反復投与毒性試験並びにテルミサルタン／アムロジピン及びテルミサルタン／HCTZ の各併用反復投与毒性試験の概略を述べ，テルミサルタン／アムロジピン／HCTZ の 3 剤併用投与による毒性試験を実施しなかった理由について考察する。

4.1 単剤の反復経口投与毒性試験

4.1.1 テルミサルタン

ラットにおける 4，13 及び 26 週間経口投与毒性試験では，体重増加抑制，摂餌量の減少，摂水量の増加，赤血球系検査値の減少，血中尿素窒素（BUN），クレアチニン及び電解質の増加，心臓重量の減少，腎臓の傍糸球体装置の過形成及び胃腸管粘膜の病変が共通所見として認められた。これらの変化は投与期間の長期化に伴って低い投与量でも発現する傾向がみられたが，休薬により消失あるいは軽減した。上記の変化は他の ARB やアンジオテンシン I 変換酵素（ACE）阻害剤においても報告されている。ACE 阻害剤の投与により発現するこれらの変化は飲水として生理食塩液を与えると消失又は軽減することが知られているが，本薬においても生理食塩液補給により上記変化が消失又は軽減することが確認された。したがって，体重増加抑制，摂餌量の減少，胃腸管粘膜の病変以外の変化は本薬の薬理作用により生じたものと考えられた。

以上の結果から，ラットにおける 4，13 及び 26 週間経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 10 mg/kg/日未満，4 mg/kg/日及び 1 mg/kg/日と考えられた。イヌの 4，13 及び 52 週間経口投与毒性試験においても，ラットと同様に本薬の薬理作用に起因した所見が低用量から認められ，無毒性量はそれぞれ 10 mg/kg/日，5 mg/kg/日及び 5 mg/kg/日と考えられた。［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］

4.1.2 アムロジピン

ラットにアムロジピンを 0，3，10 及び 30 mg/kg/日で 13 週間あるいは 0，2，10 及び 25 mg/kg/日で 52 週間にわたり経口投与した結果，13 週間経口投与試験の 30 mg/kg/日群雌雄で体重増加抑制がみられた。その他，摂水量，尿量及び尿中電解質排泄量の増加，赤血球系検査値の増加，血清電解質の減少，BUN の増加，小腸管腔の軽度拡張及び副腎皮質球状帯の肥厚が認められた。これらはアムロジピンの利尿作用に起因した血液濃縮，尿中への電解質の排泄による一連の変化と考えられている。また，小腸管腔の拡張及び副腎皮質球状帯の肥厚は薬理作用の延長に関連した変化とみなされる。高用量群では心臓重量の増加が認められたが，この変化は過度の血圧低下に伴う代償性変化と考えられ，カルシウム拮抗薬の投与で一般に認められるものである。52 週間経口投与試験の成績は 13 週間経口投与試験の成績と本質的に差異はなく，52 週間の長期投与によってアムロジピン投与に関連した新たな変化が加わることはなかった。

以上の成績より，アムロジピンのラットにおける 13 及び 52 週間経口投与試験の最大無影響量はそれぞれ 3 mg/kg/日及び 2 mg/kg/日と考えられた。［CTD 4.3-13_R09-6353］

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.1.3 HCTZ

HCTZ を 15.6 mg/kg/日の用量でラットに 26 週間にわたり経口投与した結果，尿量の増加，尿比重の減少，血液生化学的検査で，総タンパク，K，Mg，無機リンの減少及び BUN の増加，腎臓重量と副腎重量の増加，病理組織学的検査で，腺胃粘膜びらん及び腎近位尿細管萎縮がみられた。また，HCTZ を 1.25 mg/kg/日の用量でイヌに 26 週間にわたり経口投与した結果，病理組織学的検査で，腎皮質尿細管拡張がみられた。［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］

4.2 2 剤併用の反復経口投与毒性試験

4.2.1 テルミサルタンとアムロジピン併用

テルミサルタン／アムロジピンを 0/0，3.2/0.8，10/2.5，40/10，40/0 及び 0/10 mg/kg/日の用量でラットに 13 週間にわたり併用経口投与した結果，観察された所見はいずれもテルミサルタンあるいはアムロジピンの単剤投与試験でみられる所見と一致するものであり，両薬剤の併用投与によって意義のある新たな毒性所見は生じなかった。また，それぞれの毒性所見に両薬剤の併用投与による増悪効果もみられなかった。無毒性量はテルミサルタン／アムロジピンの 3.2/0.8 mg/kg/日と考えられた。［CTD 1.13.1.2_ミカムロ配合錠 AP 承認時 CTD 第 2 部］

4.2.2 テルミサルタンと HCTZ 併用

テルミサルタン／HCTZ を 0/0，0.1/0.03，4/1.25，50/7.8，50/15.6，50/0 及び 0/15.6 mg/kg/日の用量でラットに 26 週間にわたり併用経口投与した結果，血圧降下作用がみられたが，心拍数に対する影響は認められなかった。観察された所見はいずれもテルミサルタンあるいは HCTZ の単剤投与試験でみられる所見と一致するものであり，両薬剤の併用投与によって意義のある新たな毒性所見は生じなかった。病理組織学的検査では，50/7.8 及び 50/15.6 mg/kg/日群における腺胃粘膜病変の発生頻度がテルミサルタン単剤投与時と比べて増加したが，同病変は 8 週間の回復期間終了時には観察されなかった。無毒性量はテルミサルタン/HCTZ の 0.1/0.03 mg/kg/日と考えられた。

テルミサルタン／HCTZ を，0/0，0.25/0.08，1/0.31，4/0.63，4/1.25，4/0 及び 0/1.25 mg/kg/日の用量でイヌに 26 週間にわたり併用経口投与した結果，4/1.25 mg/kg/日群では脱水症状が生じ，雌雄各 1 例の一般状態が悪化したため安楽死させた。血圧降下作用がみられたが，心拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。観察された所見はいずれもテルミサルタンあるいは HCTZ の単剤投与試験でみられる所見と一致するものであり，両薬剤の併用投与によって意義のある新たな毒性所見は生じなかった。血液生化学的検査では，テルミサルタンにより尿素窒素，クレアチニン及び Mg の増加がみられ，HCTZ との併用投与はこれらの変化を増強した。無毒性量はテルミサルタン／HCTZ の 0.25/0.08 mg/kg/日と考えられた。［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］

4.3 テルミサルタンとアムロジピンと HCTZ の 3 剤併用

テルミサルタン／アムロジピン及びテルミサルタン／HCTZ の各併用反復経口投与毒性試験は既に実施されており，それぞれの成績は本資料「4.2 2 剤併用による反復経口投与毒性試験」の項

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

に述べた。したがって，ここではアムロジピンと HCTZ を併用した際に生じる可能性のある毒性所見について考察する。アムロジピンと HCTZ のそれぞれを単剤で反復投与したときに観察される主な所見を表 4.3: 1 に示す。

表 4.3: 1　　アムロジピンと HCTZ の主な所見

被験薬剤	アムロジピン	HCTZ
反復経口投与毒性試験成績	ラットでみられた主な所見：［CTD 4.3-13_R09-6353］ 体重増加抑制，摂水量・尿量・尿中電解質増加，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値の増加，血清電解質減少，BUN 増加，小腸管腔拡張，心臓重量増加，副腎皮質球状帯の肥厚	ラット又はイヌでみられた主な所見：［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］ 尿量増加，尿比重減少，総タンパク・K・Mg・無機リン減少，BUN 増加，腎臓・副腎重量増加，腺胃粘膜びらん，腎近位尿細管萎縮，腎皮質尿細管拡張

反復投与毒性試験でみられた所見の多くは各薬剤の薬理作用に起因するものか，あるいは利尿剤又はカルシウム拮抗剤のクラス効果と考えられる。これらのうち臓器特異性を示すものにはアムロジピン及び HCTZ に共通な所見はない。アムロジピン及び HCTZ をラットに単剤投与したときに BUN が軽度に増加したが，クレアチニンの変動は観察されなかった。したがって，アムロジピン及び HCTZ 投与に伴う BUN の変動は腎障害を示唆するものではなく，利尿作用に起因する血液濃縮の結果と考えられる［CTD 4.3-13_R09-6353］。血液濃縮によって BUN が上昇することは様々な報告が既になされている［CTD 4.3-12_R09-2613］。

テルミサルタンのラット及びイヌを用いた毒性試験成績から機能障害を起こす可能性のある所見として胃腸管粘膜の病変が挙げられる。しかしながら，同様の胃腸管粘膜の病変は ACE 阻害剤あるいは他のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤によっても非臨床試験で報告されていること，テルミサルタン単剤投与によるヒト（国内）臨床試験で，胃腸管粘膜障害の有害事象に関して，テルミサルタン投与とプラセボ間に大きな差はなく［CTD 1.13.1.1_ミカルディスカプセル承認時申請概要］，さらにアムロジピンのラット及びイヌを用いた毒性試験［CTD 4.3-13_R09-6353］あるいは HCTZ のイヌを用いた毒性試験［CTD 1.13.1.3_ミコンビ配合錠承認時 CTD 第 2 部］で同様の障害が惹起されないことを合わせ考えると，ヒトにおいて 3 剤併用使用による胃腸管粘膜障害の増悪化はないものと考えられる。

以上より，テルミサルタン／アムロジピン，テルミサルタン／HCTZ あるいはアムロジピン／HCTZ を併用投与したときに新たな毒性が惹起されることはないと考えられること，並びにテルミサルタンとアムロジピンと HCTZ 間には薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いことから（3.3 章参照），これら 3 剤を併用投与した非臨床毒性試験によって安全性に関する新知見は得られないものと判断され，したがって，3 剤の併用投与による毒性試験は行っていない。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また，非臨床試験に関する成績あるいは公表資料に基づくと，テルミサルタン，アムロジピンあるいは HCTZ のいずれにも遺伝毒性又は発がん性はみられていない。

4.4 不純物の毒性試験

テルミサルタン, アムロジピン及びHCTZの配合剤における不純物の製剤規格を［CTD 3.2.P.5.1］に示した。

テルミサルタン中に含まれる不純物については，原薬の規格及び試験方法において化合物 V は 0.2%以下，化合物 I，化合物 III，BIBR277（テルミサルタン）アミド及びその他の類縁物質はそれぞれ 0.1%以下に規格設定されている。また，製剤の安定性試験では上記不純物以外にテルミサルタン由来と考えられる分解生成物はみられなかったことから，既存の毒性試験及び臨床試験において規格値までの安全性は確認できているものと判断した。

一方，アムロジピンベシル酸塩の類縁物質であるデヒドロ体（原薬における不純物，製剤における分解生成物）及び *N*-アセチルアムロジピン（製剤における分解生成物）の本剤における規格値はそれぞれ 1.0%以下，その他類縁物質の含量規格は 0.3%以下と設定されている。ICH ガイドライン Q3B（R2）「製剤の不純物に関するガイドライン」に基づくと，1.0%あるいは 1 日総摂取量 50 µg のいずれか低い方を超える時に安全性試験が必要とされており，アムロジピンの 1 日投与量が 5 mg であることから，これらの類縁物質についての安全性試験は実施しなかった。

さらに，HCTZ の類縁物質である ACB-disamide（原薬における不純物，製剤における分解生成物）の本剤における規格値は[redacted]%以下と設定されている。ACB-disamide は不純物及び分解生成物であると同時にヒト代謝物でもあり，HCTZ 単剤が広く臨床現場で使用されていること，本剤の HCTZ 配合量は HCTZ 単剤の用量よりも低いこと，さらに ACB-disamide の毒性は既に評価されていることから［CTD 4.3-06_R99-1261］，ACB-disamide の安全性試験は実施しなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 総括及び結論

ARB であるテルミサルタンは AT_1 受容体に選択的に結合し，AT_1 受容体を介した血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。アムロジピンは血管などの細胞膜の電位依存性カルシウムチャンネルに選択的に結合し，細胞内への Ca^{++}の流入を抑制することにより血管収縮を抑制し，降圧作用を発現する。さらに HCTZ はチアジド系の利尿剤であり，降圧及び利尿効果をあらわす。3 剤は異なる作用機序によって降圧作用を示しており，非臨床薬理試験では単剤投与に比較して，2 剤併用において上乗せの効果を示すこと，臨床研究では，3 剤の配合剤投与は，テルミサルタンと HCTZ 配合剤に比べて降圧効果が大きいことが示されている。これらのことから，3 剤併用投与時の降圧作用は，単剤あるいは 2 剤併用の降圧作用に比べて降圧作用の増強が得られることが示唆される。

本剤に配合する薬剤の薬物相互作用については，テルミサルタンとアムロジピン若しくはテルミサルタンと HCTZ 間では，薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。また，アムロジピンと HCTZ 間の薬物相互作用についても，腎排泄主体の HCTZ と肝代謝主体のアムロジピンとでは消失経路が異なることから，薬物動態学的な相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。実際，アムロジピンと HCTZ との間の薬物間相互作用に関しては，外国人高血圧患者を対象とした臨床試験より，これら 2 剤併用による薬物動態に与える影響はほとんどみられなかったとの報告がなされている。

テルミサルタン，アムロジピン及び HCTZ の 3 剤を併用投与したときに新たな毒性が惹起されることはないと考えられること，並びにこれら 3 剤間には薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いことから，これら 3 剤を併用投与した非臨床毒性試験によって安全性に関する新知見は得られないものと判断され，本配合剤を対象とした毒性試験を実施しなくとも安全性の評価は可能と考えられる。

以上のように本配合剤は非臨床試験を実施しなくともヒトにおける安全性上の懸念が生じないと判断した。